

Universitäts-Augenklinik, Inselspital, Bern

# Pharmakologische Therapieansätze in der okulären Traumatologie

D. Goldblum, F. Körner, J. G. Garweg

## Zusammenfassung

*Augenverletzungen sind heute der häufigste Grund einer einseitigen Erblindung. Fortschritte sind in den letzten 15 Jahren sowohl in der Diagnostik (CT, MRI, Ultraschall) als auch in der chirurgischen Behandlung von extra- und intraokularen Verletzungen erzielt worden. Zu erwähnen sind die Pars-plana-Vitrektomie, intraokulare Langzeittamponaden bei instabiler Netzhautsituation, verfeinerte Techniken der Phakoemulsifikation, verbesserte Intraokularlinsen und sulkus-fixierte Intraokularlinsen. Zudem wurde in den letzten Jahren das Spektrum der Möglichkeiten einer adjuvanten Pharmako-Therapie zur Behandlung von Augenunfällen erheblich erweitert. Anhand zahlreicher Beispiele (Erosio, Verätzung, Hyphäma, Katarakt, photothermische Netzhautläsion und Optikusneuropathie) sollen die aktuellen Möglichkeiten der medikamentösen Therapie traumatischer Augenveränderungen vorgestellt werden.*

## Einleitung

Augenverletzungen sind weltweit die häufigste Ursache für einseitige Blindheit. Trotz intensiver Versuche staatlicher Institutionen, die Zahl der Augenverletzungen durch Aufklärung und Prävention speziell in den Bereichen der Berufs- und Sportunfälle zu reduzieren, konnte die Inzidenz in den letzten Jah-

ren nicht wesentlich gesenkt werden. Da eine korrekte Erstbeurteilung für die weitere Betreuung wichtig ist, sollte jeder Arzt mit Diagnose und Behandlung von ophthalmologischen Traumata vertraut sein. In den letzten 15 Jahren sind wesentliche Fortschritte sowohl in der Diagnostik (CT, MRI, Ultraschall) als auch in der chirurgischen Behandlung von okulären Verletzungen (Pars-plana-Vitrektomie, Phakoemulsifikation, Intraokularlinsen) erzielt worden. Das Spektrum der therapeutischen Möglichkeiten bei Augenverletzungen ist um zahlreiche Behandlungskonzepte erweitert worden.

Aus diesem Grunde seien im Folgenden einige praktische Hinweise zu neuen pharmakologischen Therapien spezifischer Veränderungen aus der ophthalmologischen Traumatologie dargestellt.

## Kornealer Epitheldefekt (Erosio corneae)

Eine der häufigsten Augennotfallkonsultationen ist die sogenannte «Erosio corneae». Dabei handelt es sich um eine relativ harmlose, aber schmerzhafte und irritierende Verletzung des Hornhautepithels. Die Konsultation ist deshalb immer erforderlich, weil in jedem Fall eine lamelläre oder perforierende Verletzung ausgeschlossen werden muss. Obwohl es sich um eine Bagatellverletzung handelt, ist die sozialmedizinische Bedeutung wegen der großen Fallzahl und der damit verbundenen Arbeitsausfälle nicht zu unterschätzen. Nicht zuletzt deshalb wurden zahlreiche Studien und Berichte zur Behandlung dieser Verletzung unternommen, jedoch mit sehr kontroversen Resultaten. Die für den Patienten sicherste und angenehmste Behandlung der nicht-infizierten Erosio

besteht zur Zeit in einer topischen Antibiose, kombiniert mit einem topischen nicht-steroidalen Antiphlogistikum [1]. Die Antibiose dient zur Prophylaxe einer möglichen Infektion des ungeschützten Hornhautstromas, während die antiphlogistische Therapie Schmerzen und eine sekundäre entzündliche Gewebsreaktion und damit auch die Narbenbildung signifikant reduziert. Unter dieser zur Zeit noch relativ teuren Therapie ist ein Verband (patching) weder notwendig noch sinnvoll [2]. Diese Therapie schränkt den Patienten zwar weniger ein, kann aber wegen der nur noch geringen Beschwerden zu Fehlverhalten führen mit der Folge eines erhöhten Risikos sekundärer Komplikationen. Darauf sollten die Patienten deshalb auch gezielt hingewiesen werden. Im Handel sind derzeit z.B. folgende, von der Wirksamkeit ähnliche Kombinationspräparate erhältlich: Voltamicin® (Diclofenac 1 mg und Gentamicin 3 mg) oder Tobrafen® (Diclofenac 1 mg und Tobramycin 3 mg). Dosierung: 3–4 mal/Tag 1 Tropfen. Wegen der hohen Regenerationsfreudigkeit des gesunden Hornhautepithels reicht eine drei- bis fünftägige Therapiedauer in der Regel aus. Ist die Verletzung nicht abgeheilt, müssen eine Grunderkrankung der Oberfläche oder sekundäre, die Wundheilung beeinträchtigende Faktoren in Betracht gezogen werden.

## Verätzung

Verätzungen können ausgedehnte Schäden an der Augenoberfläche, an Cornea, Sklera und den tieferen vorderen Augenabschnitten verursachen mit konsekutiver unilateraler oder bilateraler Visusverminderung. Die auf den Unfall folgenden pathophysiologischen Ereignisse bestimmen die Visusprognose. Deshalb ist es das Ziel, diese Kaskaden durch eine möglichst früh einsetzende medikamentöse Therapie zu modulieren.

Sofortige erste Therapiemaßnahme bleibt selbstverständlich das prompte und ausgedehnte Spülen (physiologische Kochsalzlösung) sowie das Entfernen von Fremdkörpermaterial, insbesondere Kalk, falls vorhanden. Die initiale medizinische Therapie ist ausgerichtet auf die Erhaltung der Becherzellen der Konjunktiva für die prognostisch wichtige Produktion von Muzinen, auf die Reepithelialisierung und Transdifferenzierung der Augenoberflächenepithelien, die Unterstützung der kornealen Reparation durch gesteigerte Kollagen-Produktion und Verminderung der Kollagenase-Aktivität der Keratozyten sowie auf die Kontrolle der lokalen Entzündungsaktivität [3]. Zur Unterstützung der Reepithelialisierung werden heute Fibronectin, das die Interzellular-Adhäsion und die Zell-Matrix-Verbindung unterstützt [4], sowie der epidermal growth factor (EGF) in Therapie-Studien untersucht und bereits auch in der Klinik eingesetzt. Durch die EGF-Therapie wurde vor allem nach erst- und zweitgradigen Alkaliverätzungen ein bemerk-

wenswerter Einfluss auf die Migration der Epithelzellen erreicht [5].

Als Kollagenasehemmer wurde bisher vor allem Acetylcystein (Solmuco<sup>®</sup>) eingesetzt [6]. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass Tetracycline zehnfach potentere Kollagenase-Inhibitoren sind und somit effektiver und nebenwirkungsärmer die korneale Ausdünnung und Ulzeration reduzieren [7]. Dieser Effekt ist unabhängig von ihren antimikrobiellen Eigenschaften und vermutlich durch eine Chelatbindung von Zink am aktiven Ort des Enzyms bedingt. Darüber hinaus sollte bei allen Patienten immer frühestmöglich eine Basistherapie mit systemischen NSAIDs und sowohl eine topische als auch systemische Ascorbinsäure-Supplementation begonnen werden, um die Ascorbat-Kammerwasserkonzentration zu normalisieren, was ebenfalls erheblich zur Verringerung der Inzidenz von Hornhautulzera beiträgt [8].

## Traumatisches Hyphäma

Ein stumpfes Trauma am Auge führt zu einer Verlagerung des Iris-Linsen-Diaphragmas nach hinten oder zu einer ovalen Verziehung des Iris-Linsen-Diaphragmas. Dabei kann eine Verletzung der Iris- und Ciliargefäße zu einer Blutung in die Vorderkammer des Auges führen. Therapeutisches Ziel nach einer solchen Verletzung ist das Verhindern von sekundären Blutungen und akuten Druckentgleisungen. Deshalb sollten Thrombozytenaggregationshemmer und Hämodilution gestoppt bzw. durch niedermolekulare Heparinoide ersetzt und die Spontanresorption abgewartet werden.

Zusätzlich stehen eine medikamentöse oder chirurgische Intervention als Therapieoptionen zur Auswahl [9]. Tranexamsäure (Anvitoff<sup>®</sup>), Aminokapronsäure (Amicar<sup>®</sup>, in der Schweiz nicht im Handel) und Etamsylat (Dicynone<sup>®</sup>, 2 × 500 mg) können zur Prävention von sekundären oder persistierenden Blutungen verwendet werden [10, 11]. Tranexamsäure (25 mg/kg KG 3-mal pro Tag) ist ein antifibrinolytisch wirkendes Hämostatikum. Die blutstillende Wirkung kommt durch Hemmung der Plasminogenaktivierung und durch einen fibrinprotektiven Effekt bei pathologisch gesteigerter plasmininduzierter Fibrinolyse zustande.

Bei dichten Blutkoageln in der Vorderkammer mit nicht ausreichender Resorptionstendenz oder sekundären Problemen wie Druckanstieg kann zusätzlich, wegen der hohen Nachblutungsgefahr frühestens nach fünf Tagen, eine Thrombo- und Fibrinolyse in der Vorderkammer versucht werden. Die besten Erfahrungen liegen mit tissue plasminogen activator (t-PA) vor, wobei an der Spaltlampe eine Injektion in die Vorderkammer (10 bis 25 Mikrogramm) zur Auflösung des Koagulums ausreicht [12]. Dies verhindert auch eine persistierende Einfärbung und Trübung der Hornhaut durch die Aufnahme von Hämatopor-

phyrinen aus dem Kammerwasser in die durch das Trauma vorgeschädigte Hornhaut (Hämotocornea). Allfällige intraokulare Drucksteigerungen müssen während der ganzen Behandlung kontrolliert und, soweit erforderlich, mittels bewährter antiglaukomatöser Therapien (Betablocker, Carboanhydrasehemmer, Osmotika) behandelt werden. Eine zu frühe intensive Drucksenkung ist jedoch wegen der hohen Nachblutungsgefahr kontraindiziert. Eine die Pupille beeinflussende Therapie (Miotica und Mydriatica) ist ebenfalls wegen der Gefahr von Nachblutungen und zusätzlicher medikamentöser Sphinkterschädigung zu vermeiden.

### **Traumatische Katarakt**

Die Linse ist empfindlich gegenüber einer Vielzahl von chemischen und physikalischen Kräften. Das Resultat dieser Kräfte ist häufig der Verlust der Linsentransparenz und die Minderung ihrer Akkommodationskraft.

Verschiedene Substanzen (anorganische Salze, Vitamine, natürliche Pflanzenextrakte, sulfhydryl-enthaltende Substanzen und diverse Redox-Substanzen) wurden bisher zur Prophylaxe, Verzögerung oder Behandlung der altersbedingten Katarakt und der Strahlenkatarakt getestet. Studien zur Verhinderung der traumatischen Katarakt liegen nicht vor, doch darf man mit Einschränkungen gewisse Analogien zu den oben erwähnten Resultaten ziehen. Vitamin E scheint sowohl die Ausbildung einer strahleninduzierten [13] als auch einer kortikalen Katarakt zu vermindern [14]. Ebenfalls wurde über eine verringerte Prävalenz der Katarakt bei hohen Ascorbinsäure-Serumspiegeln [15] oder unter Vitamin C-Supplementation [16] berichtet. Trotz der geringen Inzidenz der traumatischen im Vergleich zur altersbedingten Katarakt und der schweren Abschätzbarkeit des Risikos einer posttraumatischen Katarakt gibt es Argumente, die ansonsten risikoarme Kombinationstherapie von Vitamin C und E nach starker Contusio versuchsweise einzusetzen [17]. Allerdings sind klare Angaben zu der sinnvollen oder notwendigen Dosis bisher nicht zu erhalten. Die Empfehlungen zur Vitamin E-Therapie reichen von 0,1 mg/Tag bis zu einem Maximum von 55 mg/Tag, während Vitamin C in einer Tagesdosis zwischen 180–1000 mg/Tag empfohlen wird.

### **Retinale Lasererletzungen**

Der Gebrauch von Lasern in medizinischer Therapie und Forschung sowie in industrieller und militärischer Anwendung wird immer häufiger. Dementsprechend nehmen auch die laserbedingten Augenunfälle zu [19, 20]. Diese Verletzungen führen, in Abhängigkeit von der die Netzhaut erreichenden Energiedichte, zu retinaler Destruktion mit ausgeprägtem Verlust der Photorezeptoren und konsekuti-

ver Visusverminderung [21]. Dabei muss davon ausgegangen werden, dass ein fokussierter Strahl mit einer Energiedichte von weniger als 50 mW/mm<sup>2</sup> bereits ausreicht, einen bleibenden Schaden zu verursachen. Das Betrachten einer intensiven Lichtquelle (Sonne, Sonnenfinsternis) kann, allerdings je nach Intensität erst nach einer Bestrahlung von mehreren Sekunden, zu einem ähnlichen Bild photothermischer Netzhautschädigung führen.

Die Therapie verfolgt zwei Ansätze: einerseits die Optimierung der durch das sekundäre Netzhautödem gestörten Mikroperfusion und andererseits die Reduktion der sekundären Zelldestruktion durch die Entstehung/Aktivierung von Sauerstoffradikalen und Apoptose. Therapeutisch wird deshalb nach sogenannten neuroprotektiven Substanzen gesucht, welche die nicht vollständig zerstörten Zellen resistent gegen die Folgen des durchgemachten Stresses machen, womit die Apoptose-Kaskade gestoppt werden könnte.

Kortikosteroide und nicht-steroidale Antiphlogistika reduzieren die sekundäre inflammatorische Gewebsreaktion. Steroide besitzen darüber hinaus auch gewisse neuroprotektive Eigenschaften. Dennoch scheinen auch sie keinen wesentlichen Einfluss auf den Verlauf nach Laserexposition zu haben [22]. Hingegen besitzen nicht-spezifische Glutamat (NMDA)-Rezeptor-Antagonisten, z.B. MK 801, ein ausreichendes neuroprotektives Potential zur Schadensreduktion [23, 24]. MK 801 ist allerdings zu toxisch für den humanen Gebrauch, weshalb nun nach anderen klinisch anwendbaren NMDA-Antagonisten gesucht wird [25].

### **Traumatische Optikusneuropathie**

Die traumatische Optikusneuropathie ist definiert als Visusverlust nach Trauma mit afferentem Pupillardekt, ohne objektivierbare Verletzung des Auges oder des N. opticus. Der Visusverlust und Gesichtsfeldausfall kann gering bis vollständig sein. Aetiologisch wird ein indirektes Trauma als Ursache der Optikus-Schädigung vermutet, wobei ein heftiger Schlag gegen den Kopf, speziell gegen die Stirn, eine Schockwelle zum Canalis opticus fortleitet und dort, entweder durch Scherkräfte oder durch direktes Anschlagen am Schädelknochen, den Sehnerven schädigt. Selbst relativ milde Schläge können eine traumatische Optikusneuropathie induzieren. Der klinische Primärbefund ist komplett unauffällig, morphologisch wird die Schädigung erst nach drei bis vier Wochen durch eine sekundäre Optikusatrophie objektivierbar.

Verschiedene therapeutische Ansätze wurden zur Behandlung diskutiert. Die alleinige Beobachtung, die medikamentöse (Steroide) und die chirurgische Therapie sind gleichermaßen anerkannte und valable Optionen [26].

Der Erfolg einer chirurgischen Dekompression des N. opticus (via intrakraniellen, transethmoidalen, endonasalen, sublabialen Zugang etc.) hängt im Wesentlichen von der raschen Diagnose und einer Behandlung innerhalb 24 Stunden nach dem Trauma ab [J. Raveh, persönliche Kommunikation].

In der medikamentösen Therapie spielen Kortikosteroide die wesentliche Rolle. Da die Patienten meist recht jung sind, scheint uns die aus der Rückenmarks-Traumatologie übernommene Hochdosis-Therapie mit Methylprednisolon (initial 30 mg/kg Körpergewicht iv., danach 15 mg/kg Körpergewicht alle sechs Stunden für 48 h) am ehesten logisch und sinnvoll [27, 28]. Es wird vermutet, dass Methylprednisolon die Lipidperoxidation verhindert und somit die Kaskade von sekundären neurologischen Schäden auf biochemischer Ebene unterbricht. Außerdem mag die anti-apoptotische Wirkung der Steroide (s.o.) eine gewisse Rolle spielen. Die Therapie sollte frühestmöglich, am besten innerhalb der ersten acht Stunden nach Trauma, begonnen werden und mit den anderen involvierten Fachdisziplinen abgesprochen sein.

### Schlussbemerkung

Patienten mit Augenverletzungen unterscheiden sich stark von Patienten mit klassischen nicht-traumatologischen Augenkrankheiten. Oft wissen sie nicht genau, was ihnen wirklich zugestoßen ist, oder kennen den für das Ausmaß der Schädigung relevanten Unfallmechanismus und die Krafteinwirkung im Bereich von Auge und Orbita nicht. Sie berichten oft nur, wohl auch infolge des Schocks nach dem Ereignis, dass etwas Schreckliches geschehen ist, was sie schnellst möglich in Ordnung gebracht haben wollen. In der Regel besteht kein Vertrauensverhältnis zum erstbehandelnden Arzt. Folglich wird die wahrscheinlich resultierende Schädigung der körperlichen Integrität häufig dem erstbehandelnden Arzt angelastet. Dies führt auch bei exzellentem Fall-Management leicht zu Schadensforderungen, wenn eine restitutio ad integrum nicht erreicht wird.

Aus oben genannten Gründen ist es wichtig, dass die Patienten über das Vorgehen, die zu erwartenden Resultate und die möglichen Komplikationen möglichst früh genau informiert und aufgeklärt werden. Der erstbehandelnde Arzt sollte unbedingt über die nötigen Kenntnisse und das Einfühlungsvermögen verfügen, um auch in psychologisch schwierigen Fällen den Betroffenen und deren Angehörigen die notwendigen Entscheidungen verständnisvoll, eindeutig und klar nahe zu bringen.

Der einfachen Lesbarkeit halber wurde in diesem Artikel ausschließlich die männliche Form verwendet. Die Ärztinnen und Patientinnen sind ebenfalls mitgemeint.

### Literatur

1. Kaiser PK, Pineda R. A study of topical nonsteroidal anti-inflammatory drops and no pressure patching in the treatment of corneal abrasions. *Corneal Abrasion Patching Study Group. Ophthalmology* 1997; 104 (8): 1353–9.
2. Arbour JD, Brunette I, Boisjoly HM, Shi ZH, Dumas J, Gürtin MC. Should we patch corneal erosions? *Arch Ophthalmol* 1997; 115 (3): 313–7.
3. Wagoner MD. Chemical injuries of the eye: Current concepts in pathophysiology and therapy. *Surv Ophthalmol* 1997; 41: 275–313.
4. Phan TM, Foster CS, Shaw CD et al. Topical fibronectin in an alkali burn model of cornea ulceration in rabbits. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 414–9.
5. Schultz GS, Davis JB, Eiferman RA. Growth factors and corneal epithelium. *Cornea* 1988; 7: 96–101.
6. Slansky HH, Berman MB, Dohlman CH, Rose J. Cysteine and acetylcysteine in the prevention of corneal ulcerations. *Ann Ophthalmol* 1970; 2: 488–91.
7. Perry HD, Hodes LW, Seedor JA et al. Effect of doxycycline hyclate on corneal epithelial wound healing in the rabbit alkali-burn model. 1993; 12: 379–82.
8. Pfister RR, Paterson CA. Ascorbic acid in the treatment of alkali burns of the eye. *Ophthalmology* 1980; 87: 1050–7.
9. Crouch ER Jr, Crouch ER. Management of traumatic hyphema: therapeutic options. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1999; 36 (5): 238–50.
10. Rahmani B, Jahadi HR. Comparison of tranexamic acid and prednisolone in the treatment of traumatic hyphema. A randomized clinical trial. *Ophthalmology* 1999; 106 (2): 375–9.
11. Wilson TW, Jeffers JB, Nelson LB. Aminocaproic acid prophylaxis in traumatic hyphema. *Ophthalmic Surg* 1990; 21 (11): 807–9.
12. Laatikainen L, Mattila J. The use of tissue plasminogen activator in post-traumatic total hyphema Gräfes. *Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996 Jan; 234 (1): 67–8.
13. Ross WM, Creighton MO, Inch WR, Trevithick JR. Radiation cataract formation diminished by vitamin E in rat lenses in vitro. *Exp Eye Res* 1983; 36 (5): 645–53.
14. Nadalin G, Robman LD, McCarty CA, Garrett SK, McNeil JJ, Taylor HR. The role of past intake of vitamin E in early cataract changes. *Ophthalmic Epidemiol* 1999; 6 (2): 105–12.
15. Simon JA, Hudes ES. Serum ascorbic acid and other correlates of self-reported cataract among older Americans. *J Clin Epidemiol* 1999; 52 (12): 1207–11.
16. Seddon JM, Christen WG, Manson JE et al. The use of vitamin supplements and the risk of cataract among US male physicians. *J Public Health* 1994; 84 (5): 788–92.
17. Robertson JM, Donner AP, Trevithick JR. A possible role for vitamins C and E in cataract prevention. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 346S–51S.
18. Christen WG, Gaziano JM, Hennekens CG. Design of physicians' health study II – A randomized trial of beta-carotene, vitamin E and C, and multivitamins, in prevention of cancer, cardiovascular disease, and eye disease, and review of results of completed trials. *Ann Epidemiol* 2000; 10: 125–34.
19. Wolbarsht ML. Permanent blindness from laser exposure in laboratory and industrial accidents. *SPIE* 1996; 2674: 21–4.
20. Stuck BE, Zwick H, Molchany JW, Lund DJ. Accidental human laser retinal injuries from military laser systems. *SPIE* 1996; 2674: 7–20.
21. Liu HF, Gao GH, Wu DC et al. Ocular injuries from accidental laser exposure. *Health Phys* 1989; 56: 711–6.



22. Solberg Y, Dubinski G, Tchirkov M, Belkin M, Rosner M. Methylprednisolone therapy for retinal laser injury. *Surv Ophthalmol* 1999; 44: S85–92.
23. Solberg Y, Rosner M, Turetz J, Belkin M. MK-801 has neuroprotective and antiproliferative effects in retinal laser injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997 Jun; 38 (7): 1380–9.
24. Rosner M, Solberg Y, Turetz J, Belkin M. Neuroprotective therapy for argon-laser induced retinal injury. *Exp Eye Res* 1997; 65 (4): 485–95.
25. Barkana Y, Belkin M. Laser eye injuries. *Surv Ophthalmol*. 2000; 44: 459–78.
26. Levin LA, Beck RW, Joseph MP, Seiff S, Kraker R. The treatment of traumatic optic neuropathy: the International Optic Nerve Trauma Study. *Ophthalmology*. 1999; 106 (7): 1268–77.
27. Spoor TC, Hartel WC, Lensink DB, Wilkinson MJ. Treatment of traumatic optic neuropathy with corticosteroids. *Am J Ophthalmol*. 1990; 110 (6): 665–9.
28. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF Jr et al. Methylprednisolone or naloxone treatment after acute spinal cord injury: 1-year follow-up data. Results of the second National Acute Spinal Cord Injury Study. *J Neurosurg*. 1992; 76 (1): 23–31.

### **Summary: Pharmacological approaches in ophthalmic traumatology**

*Ocular trauma is the most common reason for unilateral blindness. In the last 15 years tremendous advances in diagnostics (CT, MRI, ultrasound) and surgery (pars plana vitrectomy, phacoemulsification, intraocular lenses) have been made. Furthermore new medical therapies to sustain treatment of eye accidents have been developed. On the basis of various traumatic diseases (abrasio, chemical injuries, hyphema, cataract, photothermal retina lesion and optic neuropathy) appropriate of these medical therapies are to be discussed.*

*Korrespondenzadresse: PD Dr. Justus Garweg, Universitäts-Augenklinik, Inselspital, CH-3010 Bern,  
E-mail: justus.garweg@insel.ch*